

DIE WIRKUNG DES FERMENTINHIBITORS TRASYLOL
BEI EXPERIMENTELLER PERITONITIS

von

WOLFGANG KARL-SCHUCH

1967

Aus der Chirurg. Universitätsklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. F. Kümmerle

DIE WIRKUNG DES FERMENTINHIBITORS TRASYLOL
BEI EXPERIMENTELLER PERITONITIS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
WOLFGANG KARL-SCHUCH
aus Worms

MAINZ 1966

Dekan: Professor Dr. Borneff

Referent: Professor Dr. Kümmerle

Tag der mündl. Prüfung: 27.1.1967



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz, Steingasse 19, Tel. 24293

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Pathologie und Pathophysiologie der Peritonitis	1
Problemstellung	5
Eigene Frage- und Aufgabestellung	7
Methodik	10
Ergebnisse der statistischen Auswertung	15
Sektionsbefunde	17
Diskussion	17
Zusammenfassung	20
Literaturverzeichnis	21

EINLEITUNG

Die Entzündung des Bauchfells, die Peritonitis, ist ein häufig auftretendes und seit altersher gefürchtetes Krankheitsbild. In allererster Linie muß sich die Chirurgie mit ihr beschäftigen, aber auch im Bereich der inneren Medizin wird sie häufig beobachtet. HENNING bezeichnet sie als ein Sorgenkind, das niemals heranwächst und die Ehe zwischen innerer Medizin und Chirurgie aus inneren Gründen unauflösbar macht (22).

Die Peritonitis war bis vor nicht allzu langer Zeit eines der Krankheitsbilder, die in vielen Fällen tödlich endeten. HECKER und BERG geben in ihren Untersuchungen (Vergleich verschiedener statistischer Untersuchungen) eine Mortalitätsbelastung von 8% an, während KUNZ aus seinem Erfahrungsbereich eine Mortalität von 11,5% für die Jahre von 19 7 - 1960 und von 13,2% für die Jahre 1961 - 1963 angibt (25, 40).

Die Geschichte der Peritonitisbehandlung läßt sich in drei Abschnitte gliedern, die eine stufenweise Abnahme der Mortalität zeigen:

1. Die Zeit vor der Sulfonamidanwendung
2. Die Zeit der Sulfonamidbehandlung
3. Die Zeit der Antibiotikaaanwendung (25)

PATHOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE

Für die Entstehung der Peritonitis kommen ursächlich verschiedene Krankheitsprozesse in der Bauchhöhle in Frage. Sie ist infolgedessen ein übergeordneter Sammelbegriff für Prozesse unterschiedlicher Ätiologie und vielgestaltiger Verlaufsformen.

Pathologisch-anatomisch lassen sich folgende Formen unterscheiden:

1. Peritonitis serosa
2. Peritonitis fibrinosa
3. Peritonitis purulenta (62)

Entsprechend ihrer Genese teilt man die Peritonitis in eine bakteriell und in eine abakteriell entstandene Form ein. Nach klinischen Gesichtspunkten läßt sich die Peritonitis ebenfalls einteilen. Steht die Verlaufsform im Vordergrund, so spricht man von einer chronischen Peritonitis.

Nach der Lokalisation unterscheidet man eine diffuse und eine lokale Peritonitis. Eine akute diffuse Peritonitis kann in ein chronisches Leiden übergehen, wenn es dem Peritoneum gelingt, die Entzündung in einen oder mehreren Eiterherden zu lokalisieren. Eine dem Peritoneum eigene Reaktionsform besteht darin, auf einen entzündlichen Reiz mit einer massiven Exsudation zu antworten.

Hat das Exsudat fibrinösen Charakter und hat sich die Entzündung langsam entwickeln können, so kommt es zu Verklebungen des Peritoneums, zu Abkapselung und Lokalisation des entzündlichen Prozesses.

Vor allem das große Netz, das anatomisch eine Duplikatur des Peritoneum darstellt, versucht immer einen entzündlichen Prozeß zu lokalisieren, so daß man das große Netz geradezu als den Polizisten der Bauchhöhle bezeichnet hat. (26)

So entstandene Abszesse können sich entleeren, indem sie in das Darmlumen durchbrechen, oder aber es erfolgt der Durchbruch in die freie Bauchhöhle. Daraus resultiert dann eine sekundäre akute, diffuse, eitrige Peritonitis.

Das Peritoneum wird von einem einschichtigen, plattpolygonalen Epithel überzogen, das die Fähigkeit besitzt, sich in Fibrozyten umzuwandeln. Das Netz enthält unter seiner epithelialen Oberfläche ein zellreiches retikuläres Gewebe, das zu Fettgewebe umgewandelt werden kann. Dazwischen liegen verstreut die "Milchflecken", zahlreiche Histiozyten und Lymphozyten enthaltende Zellhaufen. Fremdkörper, die von den Serosaepthelien resorbiert werden, können nach kurzer Zeit in diesen Zentren gefunden werden (26).

Die Flächenausdehnung des Peritoneums ist außerordentlich groß und entspricht etwa der Körperoberfläche (67).

NISSEN gibt als genauen Wert 2 m^2 an (26).

Die große Oberfläche spielt nicht nur bei der Exsudation eine wichtige Rolle, sondern auch bei der Resorption des physiologisch und pathophysiologisch vorhandenen Exsudates aus der Bauchhöhle. Diese Eigenschaften des Peritoneums ermöglichen die Anwendung der Peritonealdialyse bei Nierenversagen. Die Resorption vollzieht sich vor allem über das peritoneale Lymphsystem und über das venöse Gefäßnetz, das zum Einflußgebiet der Pfortader gehört.

Welchem dieser Resorptionswege die größere Bedeutung zukommt, ist noch nicht geklärt. Die Resorption über den lymphatischen Weg erfolgt schneller, da die Saftspalten ihren Inhalt beschleunigt in den Ductus thoracicus und damit in den großen Kreislauf ableiten. Der Weg über die Pfortader scheint weniger

belastend zu sein, da das Kapillarsystem der Leber mit seinen engen Verbindungen zu Parenchymzellen und zu Retikulo-Endothelien erst durchlaufen werden muß, ehe der große Kreislauf über die Venae hepaticae und die Vena cava inferior erreicht wird (26). Am häufigsten entsteht die Peritonitis auf bakterieller Grundlage. SCHWAIGER weist darauf hin, daß das Bauchfell von allen Körpergeweben die größte Resistenz gegenüber Bakterien besitzt. Dieses läßt sich mit der entwicklungsgeschichtlichen Verwandtschaft von Zölomepithel und Mesenchym erklären (58).

Kurzdauernde Kontamination mit pathogenen Keimen führt, wenn es sich nicht gerade um eine massive Überschwemmung mit Bakterien handelt, kaum je zu dem gefürchteten Krankheitsbild der diffusen Peritonitis. Auf Grund dieser Eigenschaften des Peritoneums waren die Erfolge der Abdominalchirurgie nur möglich. Nach einer bakteriellen Infektion zeigen sich am Peritoneum lebhafte, seröse, zellige Infiltrationen und eine gleichzeitig eintretende Phagocytose. Weiterhin spielen sich enzymatische Vorgänge ab, die dem Abbau des Fibrins und der Eiteransammlung dienen (46). Das entzündliche Exsudat besitzt eine keimtötende Kraft, die die des Blutes bei weitem übertrifft.

Die häufigste Entstehungsursache der diffusen septischen Peritonitis ist die Infektion. Die wichtigsten Krankheitsprozesse, die auf dem Wege der bakteriellen Durchwanderung oder Perforation zur Peritonitis führen, sind: Die akute Appendicitis, das perforierte Magengeschwür, das Enzym der Gallenblase und die akute Pankreatitis, wenn man die gynäkologischen Krankheitsbilder, die ebenfalls zur Peritonitis führen, außer Betracht läßt (26). Zur Durchwanderung von Bakterien kann es bei Wandschädigungen kommen, die nach Embolien und Thrombosen auftreten. Inkarzeration, Strangulation, Volvulus, Invagination und sekundäre Darmwandentzündungen begünstigen ebenfalls die Durchwanderung (23). Von besonderer Bedeutung sind Peritonitiden, die postoperativ entstehen und meist auf einer Nahtinsuffizienz beruhen.

Die Erreger, die zur Peritonitis führen, sind vor allem die Gram-negativen Bakterien, die den Darm besiedeln.

Gram-positive Erreger kommen ebenfalls häufig dafür in Frage. Selten trifft man nur einen einzigen Erreger an. Weitaus häufiger handelt es sich um Mischinfektionen. Besondere Formen der bakteriellen Peritonitis sind: Die metastatische Streptokokkenperitonitis, die Staphylokokkenperitonitis, die gonorrhoeische Peritonitis, die Pneumokokkenperitonitis, sowie die tuberkulöse Peritonitis (26).

Die abakterielle Peritonitis entsteht am häufigsten durch chemisch-toxische Reizung. Der Austritt von Galle oder Harn in die freie Bauchhöhle führt durch chemische Reizung zu einer primär aseptischen Peritonitis, die sich bei hinzukommender Infektion in eine septische Peritonitis umwandeln kann.

Über die Entstehung der galligen Peritonitis als klinisch häufigste Form der chemisch induzierten Peritonitis bestehen hinsichtlich der Ätiologie in der Literatur drei Auffassungen:

1. Diapedese der Galle durch die intakte Gallenblasenwand bei Gallestauungen.
2. Gallenblasenwandschädigungen bzw. übersehene Perforation.
3. Reflux von Pankreassaft und dadurch Durchlässigwerden der Gallenblasenwand infolge fermentativer Vorschädigung als Sonderform der akuten Pankreatitis

(13, 60).

Selten treten Pharmaka oder inokulierte korpuskuläre Bestandteile als Ursachen der Bauchfellentzündung auf. Vor allem der Talkumpuder löst entzündliche Adhäsionen aus (30). Deswegen verwendet man heute als Handschuhpuder Stärkemittel, womit die Adhäsionsbildung beträchtlich herabgesetzt wird(66).

Die mit der Peritonitis einhergehende massive Exsudation wirkt sich in erster Linie durch Hypoproteinämie und Hypochlorämie, die durch Erbrechen gesteigert sein kann, auf den Kreislauf aus. Bis zu ein Drittel des gesamten Plasmavolumens kann in die Bauchhöhle exsudiert werden (64). Gleichzeitig kommt es zu einer allgemeinen Exsiccose, die durch die gestörte Wasserresorption der Darmwand noch begünstigt wird. Ebenso excessiv ist der Flüssigkeitsverlust infolge der gestörten Rückresorption der geschädigten Darmwand. Es kommt zu charakteristischen Elektrolytverschiebungen, woraus Rückschlüsse auf die Schwere des Prozesses und auf den Verlauf gezogen werden können (39, 70).

Die reaktive Hyperämie im Abdominalbereich bewirkt weiterhin eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge.

Als weitere pathophysiologische Reaktion tritt eine Darmatonie bzw. eine Paralyse der Darmtätigkeit auf. Im so stillgelegten Darm kommt es zur Zersetzung des Inhaltes mit Gasentwicklung. Im weiteren Verlauf treten Bakterien

auf dem Boden einer Durchwanderung in die freie Bauchhöhle aus. Von hier aus erfolgt die Resorption der Bakterien und ihrer Toxine, die durch die enorme Flächenausdehnung des Peritoneums begünstigt wird.

Ein Ansteigen der Pulsfrequenz, Kleinerwerden des Pulses und der fortschreitende Blutdruckabfall zeigen die schockartige Auswirkung dieser Intoxikation auf den Kreislauf an. Die Folge davon ist eine Mangel durchblutung lebenswichtiger parenchymatöser Organe wie Herz, Niere, Nebenniere und Leber mit einer daraus resultierenden Schädigung dieser Organe und ihrer Funktion.

Diese komplexen pathophysiologischen Prozesse verursachen das schwere Krankheitsbild der ausgeprägten Peritonitis, das sich akut innerhalb weniger Stunden entwickeln kann.

PROBLEMSTELLUNG

Das vielgestaltige Bild der Peritonitis und die Schwere des Krankheitsprozesses haben zu vielen experimentellen Untersuchungen Veranlassung gegeben. Sie betrafen sowohl die Verhütung von Entstehungsursachen der Peritonitis als auch die Frage besserer Behandlungsmöglichkeiten.

In allen Fällen mit einer ausgeprägten Peritonitis ist bis auf wenige Ausnahmen die chirurgisch-operative Therapie mit Beseitigung des Entzündungsherdes und der Ableitung der Infektionsquelle unumgänglich. Ebenfalls Gegenstand zahlreicher Untersuchungen sind die Fragen nach dem Wert konservativ-therapeutischer Maßnahmen nach erfolgter Operation.

Diese Fragen sind in den letzten Jahren wiederholt bearbeitet worden. Sie betrafen besonders die medikamentöse Therapie und die verschiedenen Applikationsformen von Antibiotica (1, 4, 5, 6, 9, 62, 71).

Besondere Bedeutung kommt dem Elektrolythaushalt und seiner Überwachung bei der Peritonitis zu (39, 70).

Gute Behandlungsergebnisse wurden mit Hilfe der pharmakologischen und physikalischen Hibernation erzielt (2, 11). Nach WIEMERS und KERN stellt die Peritonitis eine der wichtigsten und erfolgreichsten Indikationen für die Durchführung einer pharmakologischen Hibernation dar. Seit der Einführung dieser Methode hat sich die Prognose auch der schwersten Fälle ganz wesentlich gebessert. Der Flüssigkeitsmangel zieht einen Volumenmangelschock mit Kreis-

laufzentralisation nach sich. Diese bewirken eine Hyperthermie im Körperzentrum mit daraus folgender hypoxischer Schädigung lebenswichtiger Zentren. In diesen Ablauf greift die Unterkühlung günstig ein, indem sie den pathologisch hohen Sauerstoffverbrauch auf ein physiologisches Maß reduziert (70).

EISEMANN und Mitarbeiter kommen auf Grund ihrer Tierexperimente an Mäusen zu dem Schluß, daß durch die Hypothermie das Bakterienwachstum stärker beeinträchtigt wird als die Abwehrreaktion des Körpers auf die Infektion (12).

Gleichgroße Beachtung verlangt der immer noch nicht geklärte Kreislaufschock im Gefolge der Peritonitis.

Die Ätiologie des Kreislaufschocks bei der Peritonitis ist sehr mannigfaltig. In erster Linie spielt hierbei die Minderung des venösen Rückstroms eine wichtige Rolle, die durch Hypovolaemie und durch Vasodilatation entstehen kann. Die Hypovolaemie ist vor allem auf den großen Flüssigkeitsverlust zurückzuführen.

Die Vasodilatation bei der septischen Peritonitis kann primär durch Endotoxine ausgelöst werden, die beim Zerfall der Bakterien in der Bauchhöhle frei werden. Diese Endotoxine haben eine direkte toxische Wirkung auf das Vasomotorenzentrum und verursachen durch diese Schädigung eine Vasodilatation (49).

Im Verlauf der Peritonitis treten ähnlich wie bei anderen schweren entzündlichen oder autolytischen Prozessen (akute Pankreatitis und Verbrennungskrankheit) infolge Gewebsuntergangs gefäßaktive Stoffe auf, die in erster Linie eine Vasodilatation bewirken (21, 63, 34, 35, 37, 38, 45, 48).

Bei der Autolyse werden proteolytische Fermente frei, die diese vasoaktiven Stoffe aus den Globulinen des Blutes liberieren (31, 35, 47).

Zusammen mit der allgemeinen Hypoxie tritt ein Circulus vitiosus ein, in dessen Verlauf der Organismus schwer geschädigt wird. Die Folge der Endotoxinresorption ist eine Minderdurchblutung der Organe, die sich besonders an der Darmschleimhaut in Form von hämorrhagischen Nekrosen auswirkt (42).

Nach LANDY und SHEAR entstehen bei Gewebsuntergang auch Polysaccharidkomplexe, die endotoxinartige Eigenschaften besitzen (41).

Vom so geschädigten Darm her gelangen immer wieder neue Endotoxinmengen in den Kreislauf. Da durch die allgemeine Hypoxydose auch das RES (Retikulo-Endotheliales System) geschädigt ist, wird das Endotoxin nicht zerstört und verbleibt im Kreislauf (49).

Zahlreiche Untersucher fanden, daß Endotoxine vasokonstriktorisch und vasodilatatorisch wirken können (24, 33, 42, 43, 44, 55, 59, 72). ZWEIFACH und Mitarbeiter haben bei der Ratte beobachtet, daß Endotoxin zunächst eine Adrenalinausschüttung hervorruft, und es dann zu Venenkonstriktion und Arteriendilatation kommt (72). KOCHNEV fand bei seinen Versuchen an Hunden im Verlauf der experimentellen Peritonitis eine Reduktion der Acetylcholinwerte und der Cholinesteraktivität sowie einen Anstieg des Adrenalinpiegels im Blut (33). Diesen Endotoxinwirkungen stehen die Auffassungen anderer Untersucher gegenüber. Demnach sollen die Endotoxine eine indirekte Kreislaufwirkung besitzen, indem sie zur Freisetzung bestimmter Polypeptide beitragen (65).

Diese Polypeptide, "Plasmakinine" genannt, sind deshalb von großem Interesse, weil man ihre Entstehung durch Verabfolgung besonderer Stoffe verhindern kann.

Diese Stoffe, ihrer Wirkung nach Fermentinhibitoren, sind in jüngster Zeit auch bei der Behandlung der diffusen, eitrigen Peritonitis diskutiert worden (15, 17, 49, 52).

Es liegen Untersuchungen über die Veränderungen des Plasmakininspiegels vor, die sowohl bei Peritonitispatienten als auch im Tierexperiment unternommen wurden (50).

EIGENE FRAGE- UND AUFGABESTELLUNG

Dieser Wirkungsmechanismus und seine Beeinflussung durch den Fermentinhibitor Trasylol bei der experimentellen Peritonitis, als Beispiel eines schweren entzündlichen Krankheitsbildes und gleichzeitiger septischer Intoxikation, war die Hauptfragestellung der hier vorgelegten Arbeit.

Das Auftreten der Plasmakinine läßt sich bei vielen Krankheitsprozessen (akute Pankreatitis, Verbrennungskrankheit und Peritonitis) beobachten, die mit einem Gewebsuntergang verbunden sind. In einigen Fällen wurde der Abfall ihrer Vorstufen, der Kininogene, als Ausdruck ihrer Aktivierung vermutet (21, 63, 34, 35, 36, 37, 38, 45, 48, 49, 50, 51, 52).

Die Selbstauflösung abgestorbener Zellen, die Autolyse, ist im lebenden Organismus ein ständig ablaufender physiologischer Vorgang. Der physiologische Zelluntergang und die sich dabei abspielenden fermentativen und

fermentinhibitorischen Vorgänge werden vom Organismus normalerweise kompensiert. Dieser Kompensationsmechanismus muß aber dann zusammenbrechen, wenn infolge einer Schädigung größere Gewebsbezirke der Organismus zusätzlich mit Zerfallstoffen überschwemmt wird. Die Selbstauflösung der Zelle geschieht durch eiweißabbauende Fermente, die sich als inaktive Vorstufen im Protoplasma befinden (47). Diese proteolytischen Fermente setzen im Blut die Plasmakinine aus den Kininogenen frei. Die Plasmakinine sind niedermolekulare, pharmakologisch hochaktive Polypeptide (69). Ihre wichtigsten bisher bekannten Wirkungen sind:

1. Erregung der glatten Muskulatur
2. Periphere Gefäßerweiterung
3. Erhöhung der Kapillarerweiterung und Beschleunigung der Leukocytenwanderung
4. Schmerzerzeugung (54, 65, 69).

Die Bezeichnung Kinine ist vom Bradykinin abgeleitet, wie eines der erstgefundenen Kinine heißt (54, 69).

Man unterscheidet verschiedene Plasmakinine, wie Kallidin, Bradykinin und pain producing substances (65). Diese Substanzen liegen alle im Blut in inaktiver Form vor. Chemisch handelt es sich um Peptide aus der Alpha₂-Globulinfraktion, die durch Proteolyse in die aktive Form überführt werden.

Neben diesen kininaktivierenden Fermenten gibt es auch kinininaktivierende Fermente, die vor allem in Leber, Milz, Niere, Lunge und in den Lymphknoten gefunden werden (69).

Kinine werden physiologischerweise im Harn ausgeschieden (68). Dies könnte für ihr Eingreifen in physiologische Prozesse sprechen. Ob das im Harn ausgeschiedene Kinin in der Niere selbst gebildet oder dort aus dem Blute eliminiert wird, ist noch nicht entschieden (69).

Da die Kinine alle Erscheinungen der Entzündung hervorrufen können, ist ihre Beteiligung an der Ausbildung der Entzündung wahrscheinlich (57). Ein einwandfreier Nachweis von Kininen in entzündlichem Gewebe ist allerdings bisher noch nicht gelungen (69). Gesichert ist das Auftreten von Kininen bei verschiedenen Schockformen, wie dem anaphylaktischen Schock, dem Peptonchock, dem Entblutungsschock und dem Endotoxinschock (49, 69).

Nach intravenöser Verabreichung von Proteus-Endotoxin wurde bei Hunden ein

rascher Abfall des Kininogenspiegels und ein gleichzeitiger Kininanstieg im Blutplasma nachgewiesen (15).

Nach CERLETTI, STÜRMER und KONZETT darf das Bradykinin als ein sehr starker Vasodilatator angesehen werden (8). Es wird in dieser Wirkung nur vom Eledoisin übertroffen (18).

Da der Blutdruckabfall durch Verabreichung des Kallikreininaktivators Trasylol zum größten Teil verhindert werden kann, ist anzunehmen, daß an der Freisetzung des Kinins das Plasmakallikrein beteiligt ist. Endotoxin selbst vermag Plasmakallikreinogen nicht im Plasmakallikrein überzuführen.

Wahrscheinlich kommt die Aktivierung durch Fermente zustande, die aus toxischgeschädigten Organen ins Blut gelangen (69). FORELL, WERLE und MEYER weisen besonders darauf hin, daß der Untergang von Gewebe, insbesondere Drüsengewebe, mit dem Freiwerden größerer Mengen von proteolytischen Fermenten und deren Übertreten in die Blutbahn verbunden ist. Die proteolytischen Fermente unterhalten und verstärken die Gewebszerstörung (15). Bradykinin und Kallidin werden zum Beispiel durch Trypsin, das bei der Autolyse frei wird, liberiert (47). Trypsin setzt Kallikrein frei, das seinerseits wieder Bradykinin und Kallidin aktiviert (69).

Die Folge dieser Vasodilatation ist ein Schock. Im Blute und im Pankreas sind unter physiologischen Bedingungen spezifische Hemmkörper für Trypsin und Kallikrein, sowie abbauende Fermente für die Kinine, die Kininasen, vorhanden. Somit wird sofort ein Abbau bewirkt, wenn diese Substanzen auftreten.

Dem Auftreten pathologischer Mengen von Plasmakininen kann man, wie schon oben beschrieben, mit Fermentinhibitoren begegnen, da diese die Aktivierung proteolytischer Fermente verhindern. Ähnliche Vorgänge müssen bei der Verbrennungskrankheit, bei der akuten Pankreatitis und bei der Peritonitis angenommen werden.

Bei den Versuchen wurde der Kallikreininaktivator Trasylol verwendet.

Er wurde 1926 von E. K. FREY und H. KRAUT im Blut und in tierischen Organen gefunden (7).

Das Trasylol ist gewissermaßen der biologische Gegenspieler des Kallikreins. Es inaktiviert Kallikrein und verhindert so die Bildung der Plasmakinine. Außerdem hemmt es andere proteolytische Fermente, vor allem Trypsin, Fibrinolysin und Chymotrypsin. E. K. FREY hat 1953 den Kallikreininaktivator

zum ersten Male klinisch bei der akuten Pankreatitis und Pankreasnekrose mit Erfolg angewendet (16).

Der Kallikreininaktivator wird aus tierischen Organen gewonnen. Er ist biologisch standardisiert und wird in Kallikreininaktivatoreinheiten (KIE) angegeben.

Außer dem Kallikreininaktivator Trasylol sind noch andere Fermentinhibitoren bekannt geworden, die sich gegen Kallikreine verschiedenen Ursprunges und gegen Trypsin richten.

Es sind die Inaktivatoren aus:

1. Parotis, Lymphknoten, Leber und Lunge
des Rindes.
2. Der Sojabohneninaktivator
3. Der Ovomuroidinaktivator
4. Der Eiklarinaktivator
5. Der Kartoffelinaktivator (65)

Neben dem Trasylol befinden sich zur Zeit noch andere Präparate, Iniprol und Epsicapron, im Handel, die jedoch teilweise ein anderes Wirkungsprinzip haben.

METHODIK

Zu Erzeugung der experimentellen Peritonitis wurde den Versuchstieren eine Bakterienaufschwemmung durch intraperitoneale Injektion verabfolgt (27, 56).

Diese Versuchsform bietet den Vorteil einer aus Vergleichsgründen erforderlichen exakten Festlegung der gleichen Keimzahl. Mit diesem einfachen Modell kann eine aus statistischen Gründen wünschenswerte große Anzahl von Versuchstieren untersucht werden. Eine große Schwierigkeit besteht jedoch darin, einen pathogenen Bakterienstamm zu finden. Benutzt wurden Albino-ratten (sprague dawley) von 400 - 500 g Gewicht.

An ungefähr 200 Tieren wurden verschiedene Stämme von *Escherichia coli*, Pneumokokken, *Proteus vulgaris* und von Enterokokken auf ihre Pathogenität getestet. Sie erwiesen sich alle für die im Versuch benutzten Tiere als nicht pathogen. Lediglich *Pseudomonas aeruginosa* erwies sich - intraperitoneal

injiziert - bei einer Konzentration von 1×10^9 Keime/ml als pathogen. Zur weiteren Prüfung dieser Fragestellung und zur Feststellung der LD₅₀ (Letaldosis 50%) wurden 200 Ratten diesem Versuch unterzogen.

Danach wurden 450 Tiere der folgenden Versuchsanordnung unterzogen:

Die Ratten wurden in der oben beschriebenen Art infiziert und erhielten danach den Kallikreinaktivator Trasylol und das Antibioticum Leukomycin.

Auf Grund der Resistenzprüfung wurde Leukomycin als Antibioticum ausgewählt, da sich der *Pseudomonas-aeruginosa*-Stamm als sensibel erwies. 10 mg dieses Präparates erhielten alle Tiere einheitlich intramuskulär verabreicht.

In Abhängigkeit von der Applikationsform und der Dosierung wurden die 450 Tiere in 18 Gruppen zu je 25 Tieren aufgeteilt.

- | | | |
|-----------|---------------------------|---------------------------------------|
| 1. - 3. | Trasylol - iv - Gruppe | (5000, 10 000, 50 000 KIE) |
| 4. - 6. | Trasylol - iv/AB - Gruppe | (5000, 10 000, 50 000 KIE u. 10mg AB) |
| 7. - 9. | Trasylol - sc - Gruppe | (5000, 10 000, 50 000 KIE) |
| 10. - 12. | Trasylol - sc/AB - Gruppe | (5000, 10 000, 50 000 KIE u. 10mg AB) |
| 13. - 15. | Trasylol - ip - Gruppe | (5000, 10 000, 50 000 KIE) |
| 16. - 18. | Trasylol - ip/AB - Gruppe | (5000, 10 000, 50 000 KIE u. 10mg AB) |

Die *Pseudomonas*-Injektionen wurden von allen Tieren gut toleriert.

Verlaufsbeobachtung

Von der 4. bis 8. Stunde an setzte regelmäßig ein rasches Verenden ein.

Von der Bakterienkonzentration 1×10^9 Keime/ml an war der tödliche Verlauf nicht mehr zu verhindern. Der Krankheitsverlauf war zu rapide. Unterhalb dieser Konzentration überlebten die meisten Tiere.

Ähnliche Beobachtungen wurden kürzlich von anderen Untersuchern mitgeteilt (56). In der Absicht, die Wirkung der Endotoxine zu unterscheiden, wurde ein Teil der Bakterien-Suspension in einem 0,5%-Phenol-Zusatz gekocht.

Die Tiere, die diese so gewonnene Suspension injiziert erhielten, überlebten alle. Diese Lösung unterschied sich weder in der Menge noch in der Konzentration von der von uns zuvor gespritzten *Pseudomonas aeruginosa*-Suspension. Daraus wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß ursächlich und überwiegend

andere Faktoren als das Endotoxin das Verenden der Tiere bewirkt haben.

Darauf wurde das gleiche Vorgehen an einer anderen Tierspecies, einem Kollektiv von 400 Albinomäusen (NMRI-Stamm), versucht. Diesmal wurde eine Pneumokokken-Suspension intraperitoneal verabfolgt. Dieses Modell findet in der medizinischen Mikrobiologie als Pathogenitätsnachweis für Pneumokokken Verwendung (27). Die meisten Pneumokokkenstämme, die uns zur Verfügung standen, waren apathogen. Die wenigen pathogenen Stämme erwiesen sich für eine so große und länger dauernde Versuchsserie als nicht brauchbar. Nach der Überimpfung auf Blutagarplatten verloren sie ihre Pathogenität. Nur mit einer fortlaufenden Tierpassage wäre dies zu umgehen gewesen. Aus technischen Gründen wurde jedoch davon Abstand genommen.

Die bereits oben erwähnten und bei den Ratten verwendeten verschiedenen Bakterienstämme wurden nochmals an Mäusen auf Pathogenität getestet. Wiederum ergab sich kein geeignetes Modell.

Angewendetes und ausgewertetes Versuchsmodell

Nach diesen langwierigen und ergebnislosen Vorversuchen lag es nahe, die Peritonitis durch operatives Vorgehen und Nachahmen einer der klinisch häufigsten Peritonitisursachen auszulösen. Ein Inkarzerationsileus mit Austritt von infizierendem Darminhalt sollte zum Ausgangspunkt einer diffusen Peritonitis werden. Dieses Operationsmodell war zwar schwierig und zeitraubend für eine große Versuchsserie, brachte aber andererseits den großen Vorteil mit, daß einheitliche anatomisch umschriebene Versuchsbedingungen gegeben waren.

Sprague-dawley-Ratten männlichen Geschlechtes von 400 - 500 g Gewicht fanden als Versuchstiere Verwendung. Auf einheitliche biologische Bedingungen wurde besonders geachtet. Die Tiere erhielten bis 12 Stunden vor Versuchsbeginn Altromin, das zur Ernährung von Versuchstieren (Ratten und Mäuse) gebräuchliche Tierfutter. Die Narkose der Ratten erfolgte durch Ätherinhalation in einem großen Glaszylinder. Danach wurden sie auf einem eigens dazu konstruierten Metallgestell auf den Rücken gelagert und an den vier Extremitäten mit Klebestreifen fixiert. Zur Weiterführung der Inhalationsnarkose diente ein Becherglas, das einen äthergetränkten Wattebausch enthielt. Dieses Becherglas bedeckte etwa zur Hälfte den Kopf der Ratte, so daß noch genügend Luftzufuhr vorhanden war. Die Tiefe der Narkose ließ sich auf diese Weise gut regulieren und beurteilen. Es trat während der Narkose kein komplizierender Zwischenfall ein.

Verlaufsbeobachtung

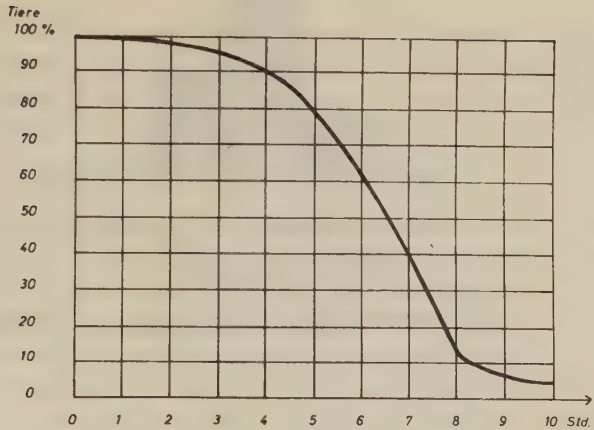
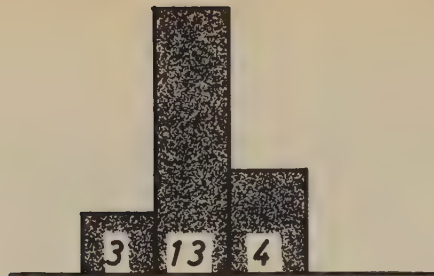


Abb. 1 : Überlebenszeit nach intraperitonealer Pseudomonas-Injektion

Applikationsschema und Dosierungsschema

Serie	Trasylol sc	Trasylol ip	Trasylol iv	Antibiotikum	Placebo ip	Placebo sc
1	/	/	/	/	/	/
2	100 000 KIE	100 000 KIE	/	/	/	/
3	/	/	/	20 mg	/	/
4	100 000 KIE	/	/	20 mg	/	/
5	/	100 000 KIE	/	20 mg	/	/
6	100 000 KIE	100 000 KIE	/	20 mg	/	/
7	/	/	40 000 KIE	20 mg	/	/
8	/	/	/	/	2,0 ml	/
9	/	/	/	/	/	2,0 ml
10	100 000 KIE	/	/	/	/	/
11	/	100 000 KIE	/	/	/	/

Abb. 2 : Zusammenstellung der Gesamtdosen

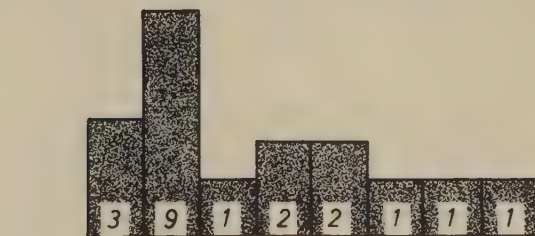


30 60 90 120 150 180 210 Std.

Kontrollserie

Mittlere Überlebensdauer (103 Std.)

Abb. 3 a

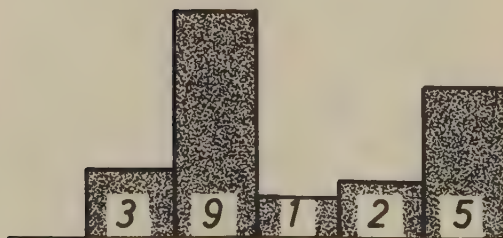


30 60 90 120 150 180 210 240 270 300 Std.

Antibiotika - Serie

vor der Zusammenfassung

Abb. 3 b



30 60 90 120 150 180 210 Std.

Antibiotika - Serie

(133 Std.)

Abb. 3 c

Die Eröffnung der Bauchhöhle erfolgte durch einen 2 cm langen Medianschnitt. Nach Durchtrennen von Bauchhaut, Bauchmuskulatur und Peritoneum war der Situs nach seitlichem Abdrängen des Omentum gut überschaubar. Ungefähr 4 cm oralwärts der Ileocoekalklappe wurde eine Dünndarmschlinge zu einem "U-förmigen" Gebilde parallel gelegt. Nach Unterbindung dieses "U-förmigen" Gebildes an seinem proximalen und distalen Ende mit kräftiger Seide, Resektion des abgeschnürten Darmstückes und Fixation der beiden offenen Darmstümpfe an der linken hinteren Bauchwand, war der Ausgangspunkt einer diffusen Peritonitis geschaffen worden. Durch Fixation der offenen Darmstümpfe sollte eine Abdeckung des strangulierten und eröffneten Darmes durch das große Netz und durch Darmschlingen verhindert und durch Ausdehnung des Prozesses eine diffuse Peritonitis angebahnt werden. Nach Beendigung der Operation wurde die Bauchhöhle wieder zweischichtig verschlossen. Die Tiere erwachten im Durchschnitt 30 bis 40 Sekunden nach Beendigung der Operation und zeigten sich außerordentlich schnell erholt.

Die Hauptfragestellung dieser Untersuchung betraf die Beeinflussung der so gesetzten Peritonitis durch den Fermentinhibitor Trasylol. Wir benutzten absichtlich zu diesem Versuch eine Sonderanfertigung des Trasylol in einer hoch gewählten Konzentration von 50 000 KIE/ml, um bei den Kleintieren größere Injektionsvolumina^{xxx)} zu vermeiden. 10 Serien zu je 20 Tieren wurden zu diesem Versuch aufgestellt. Um einen eventuellen Placeboeffekt erfassen bzw. ausschließen zu können, wurde das Trasylol als Placebo gegeben. Diese Lösung enthielt alle Substanzen der Sonderanfertigung Trasylol außer dem eigentlichen Wirkstoff.

Applikationsschema und Dosierungsschema

Zeitpunkt der Trasylolgaben:

1. Injektion 12 Stunden postoperativ
2. Injektion 24 Stunden postoperativ
3. Injektion 36 Stunden postoperativ
4. Injektion 48 Stunden postoperativ

^{xxx)} von den Farbwerken Bayer-Leverkusen zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt.

Zeitpunkt der Antibiotikagaben:

1. Injektion sofort postoperativ
2. Injektion 24 Stunden postoperativ
3. Injektion 36 Stunden postoperativ
4. Injektion 48 Stunden postoperativ

Einteilung der Versuchsgruppen

1. Kontrollserie: Operiert, ohne Therapie
2. Trasylol- sc-ip -Serie
3. Antibiotika -Serie
4. Trasylol- sc/AB -Serie
5. Trasylol- ip/AB -Serie
6. Trasylol- sc-ip/AB -Serie
7. Trasylol- iv/AB -Serie
8. Placebo- ip -Serie
9. Placebo- sc -Serie
10. Trasylol- sc -Serie
11. Trasylol- ip -Serie

Im Abstand von 12 Stunden erhielten die Tiere pro Applikationsform vier mal je 0,5 ml Trasylol (25 000 KIE). Bei einfacher Applikation erhielten die Tiere somit 100 000 KIE Trasylol Gesamtdosis, bei der kombinierten Form, nämlich subkutan und intraperitoneal, 200 000 KIE Trasylol Gesamtdosis (s. Abb. 2).

Die Injektionen erfolgten 12, 24, 36 und 48 Stunden nach dem operativen Eingriff.

Als Antibiotikum wurde Chloramphenicol (Leukomycin) intramuskulär gegeben: Vier mal je 5 mg bei Operationsende, sowie nach 24, 36 und 48 Stunden (20 mg Gesamtdosis). Bei der Dosierung richteten wir uns nach Angaben in der Literatur (3).

Eine weitere 11. Serie von 10 Tieren wurde noch angeschlossen (Serie Nr. 7). In dieser Serie wurde Trasylol vier mal in einer Dosis von 10 000 KIE (40 000 KIE Gesamtdosis) nur intravenös verabfolgt.

Die Leukomycinapplikation und Dosierung blieben unverändert.

STATISTIK UND AUSWERTUNG

Zur graphischen Darstellung der Verteilung der Überlebensdauer in den einzelnen Untersuchungsserien war es zunächst notwendig, eine geeignete Gliederung nach Klassen vorzunehmen. Nach der Anleitung, die GOULDEN hierzu gibt, nahmen wir als Klassenbreite etwa $1/4$ der Standardabweichung, die in den Reihen berechnet wurde (20).

Es erwies sich somit eine Klasseneinteilung mit einer Klassenbreite von jeweils 30 Stunden als zweckmäßig. Die unterschiedliche Verteilung der Art der Überlebensdauer entsprach in einigen Fällen einer Normalverteilung bzw. logarithmisch normalen Verteilung (Beispiel: Kontrollserie, Abb. 3a), in anderen Fällen mehr einer Verteilung mit stärkerer Besetzung der Randklassen (Beispiel: Antibiotikaserie, Abb. 3b).

Es war deshalb von Interesse, neben dem Mittelwertvergleich die Häufigkeit der Klassenbesetzungen zu vergleichen. Das geschah nach entsprechender Zusammenfassung der zum Teil schwach besetzten Randklassen durch einen χ^2 -Test (Abb. 3c) (53).

Die Verteilung in den einzelnen Versuchsserien unterschieden sich, wie schon rein optisch zu erkennen ist, zum Teil deutlich von Normalverteilungen. Wir haben deshalb zum Mittelwertvergleich einen nicht parametrischen Test, den Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, herangezogen. Die Tiere wurden in jeder Serie nach der Reihenfolge des eingetretenen Exitus geordnet. Die Serien wurden paarweise verglichen. Dazu wurden die Einzelwerte beim jeweiligen Vergleich der Größe nach mit Ordnungszahlen belegt. Die Rangsumme jeder Serie wurde mit Tabellenwerten verglichen. Diese Tabellenwerte geben die Grenzen der Rangsummen bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit an (10).

Zur statistischen Auswertung herangezogen wurden die folgenden Serien:

1. Kontrollserie
2. Trasylol- sc-ip - Serie
3. Antibiotikaserie
4. Trasylol- sc/AB - Serie
5. Trasylol- ip/AB - Serie
6. Trasylol- sc-ip/AB - Serie
7. Trasylol- iv/AB - Serie

Beim χ^2 -Test zeigten alle Serien, die mit der Kontrollserie verglichen wurden, Abweichungen bei Irrtumswahrscheinlichkeiten, die unter 5% lagen. Nur die Trasytol-sc/AB-Serie (4) und die Trasytol-iv/AB-Serie (7) ergaben keine statistisch signifikanten Abweichungen. Beim Mittelwertvergleich nach dem Wilcoxon-Test waren die Abweichungen dieser beiden Serien von der Kontrollserie statistisch signifikant. Alle übrigen Serien, die mit der Kontrollserie verglichen wurden, zeigten bei diesem Test Ergebnisse, die innerhalb der Zufallsgrenzen liegen. Im Wilcoxon-Test zeigten sich außerdem noch die Trasytol-iv/AB-Serie (7) mit der Trasytol-sc-ip-Serie (2) und der Trasytol-ip/AB-Serie (5) verglichen als außerhalb des Zufallsbereichs gelegen.

Die Diskrepanz der Ergebnisse dieser beiden Tests liegt in der unterschiedlichen Fragestellung, die ihnen zugrunde liegt.

Während beim χ^2 -Test die Unterschiede der Klassenbesetzungen in den Vergleichsserien untersucht wurden, prüften wir beim Wilcoxon-Test die Unterschiede im mittleren Verhalten der Serien.

Der Unterschied in den Ergebnissen dieser beiden durchgeführten Tests dürfte durch die unterschiedlichen Verteilungen der Überlebenszeiten bedingt sein. Dieser Unterschied kommt am besten bei der Kontrollserie (s. Abb. 3a) und bei der Antibiotikaserie (s. Abb. 3c) zum Ausdruck.

Eine weitere Beeinflussung der Ergebnisse könnte durch die Tiere zustande kommen, die mit ihren Überlebenszeiten sehr nahe an den Klassengrenzen liegen. Verendeten die Tiere bei unserer festgelegten 30-Stundengrenze kurz vor oder kurz hinter dieser Grenze, so wurden sie verschiedenen Klassen zugeteilt, obwohl sie manchmal nur zwei bis drei Stunden in der Überlebensdauer auseinander lagen.

Beim Wilcoxon-Test ergeben sich daraus keine Folgen.

Der χ^2 -Test könnte in geringem Maße davon beeinflusst worden sein.

Ergebnisse der statistischen Auswertung

	1	2	3	4	5	6	7
1		$p=5\%$	$p=5\%$	$\emptyset$	$p=5\%$	$p=5\%$	$\emptyset$
2			$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$
3				$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$
4					$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$
5						$\emptyset$	$\emptyset$
6							$\emptyset$
7							

χ^2 -Test

Abb. 4

	1	2	3	4	5	6	7
1		$\emptyset$	$\emptyset$	$p=5\%$	$\emptyset$	$\emptyset$	$p=95\%$
2			$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$p=25\%$
3				$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$
4					$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$
5						$\emptyset$	$p=5\%$
6							$\emptyset$
7							

Wilcoxon - Test

Abb. 5

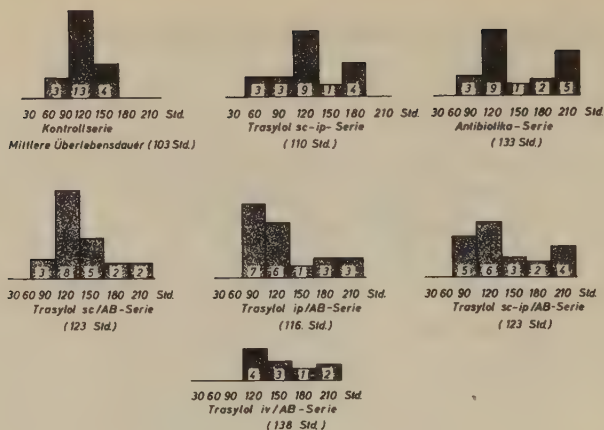
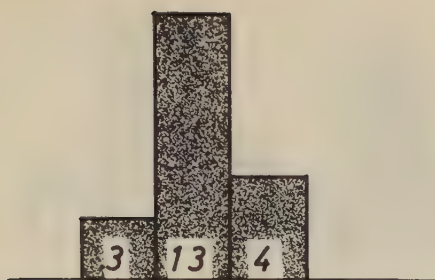


Abb. 6

Übersicht
der statistisch ausgewerteten Serien



30 60 90 120 150 180 210 Std.
Kontrollserie
Mittlere Überlebensdauer (103 Std.)

Abb. 7

Serie 1 : Kontrollserie:

Der Verlauf der Kontrollserie zeigt fast das Idealbild einer Normalverteilungskurve. Die ersten drei Tiere verendeten im Zeitraum von 60-89 Stunden. Der weitaus größte Teil, nämlich 13 Tiere, verendete im Zeitraum von 90-119 Stunden. Der Rest der Tiere erlag im Zeitraum von 120-149 Stunden. Der Mittelwert der Überlebensdauer beträgt 103 Stunden.

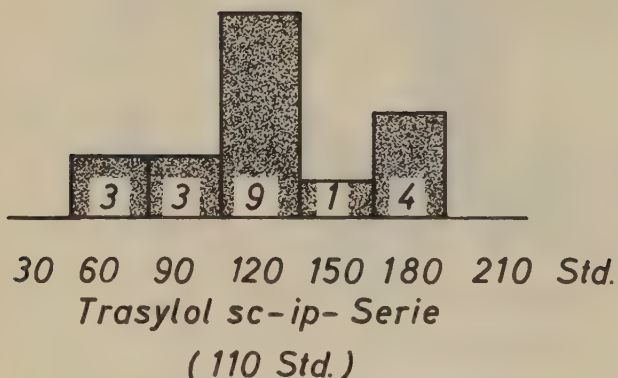


Abb. 8

Serie 2 : Trasylol-sc-ip-Serie:

Die ersten drei Tiere verendeten im Zeitraum von 30-59 Stunden. In der nächsten Klasse folgen ebenfalls drei Tiere. Auch in dieser Serie verendeten die meisten Tiere im Zeitraum von 90-119 Stunden. Die nächste Klasse verzeichnet ein Tier. Der Rest von vier Tieren teilt sich in die folgenden Klassen auf.

Die mittlere Überlebensdauer beträgt 110 Stunden.

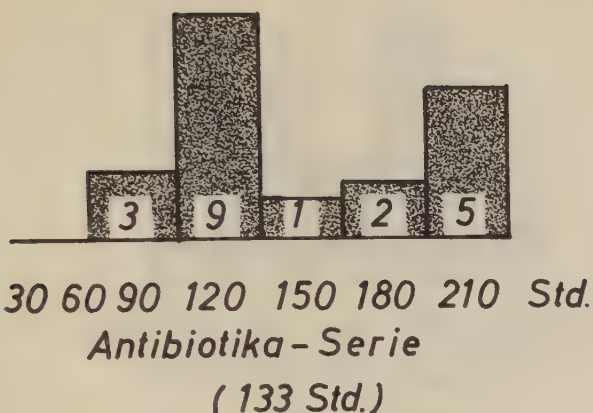


Abb. 9

Serie 3 : Antibiotika-Serie:

Die Antibiotika-Serie zeigt in ihrer Verteilung eine solch große Streuung, daß der Einfachheit wegen Randklassen gebildet wurden. In dieser Serie verendeten die ersten Tiere im Zeitraum von 60-89 Stunden. Dann folgte der größte Teil, nämlich neun Tiere im Zeitraum von 90-119 Stunden. Daran schließen sich noch sechs Randklassen an, die jedoch nicht mehr als zwei Tiere zählten (vergl. Abb. 3b u. 3c).

Die mittlere Überlebensdauer beträgt 133 Stunden.

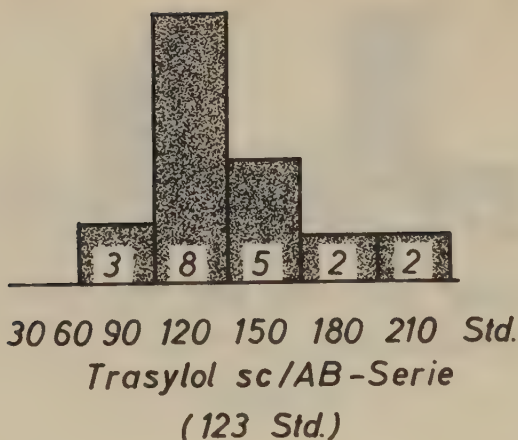


Abb. 10

Serie 4 : Trasylol-sc/AB- Serie:

Die Trasylol-sc/AB-Serie beginnt ebenfalls in der dritten Klasse mit drei Tieren. Dann folgt die größte Gruppe, nämlich acht Tiere, im Zeitraum von 90-119 Stunden wie bei der vorhergehenden Serie. Im Zeitraum von 120-149 Stunden verendeten fünf Tiere. Die beiden nächsten Klassen sind mit je zwei Tieren besetzt.

Die mittlere Überlebensdauer beträgt 123 Stunden.

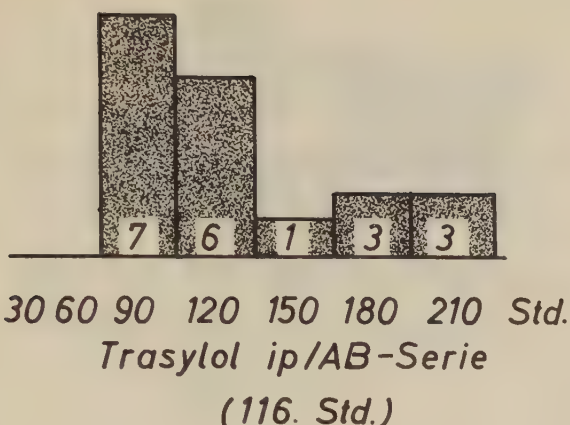


Abb. 11

Serie 5 : Trasyolol-ip/AB-Serie:

Bei der Trasyolol-ip/AB-Serie fällt die starke Anfangsklasse von sieben Tieren auf, die im Zeitraum von 60-89 Stunden verendeten. Die Klasse von 120-149 Stunden ist nur mit einem Tier besetzt, während die beiden nächsten Klassen mit je drei Tieren besetzt sind. Die mittlere Überlebensdauer beträgt 116 Stunden.

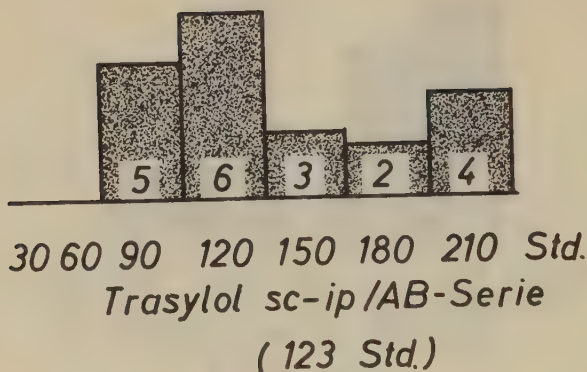


Abb. 12

Serie 6 : Trasyol-sc-ip/AB-Serie:

Im Zeitraum von 60-89 Stunden verendeten fünf Tiere. Die nächste Klasse ist mit sechs Tieren besetzt. Der Rest der Tiere verteilt sich gleichmäßig auf die nächsten drei Klassen.

Die mittlere Überlebensdauer beträgt 123 Stunden.

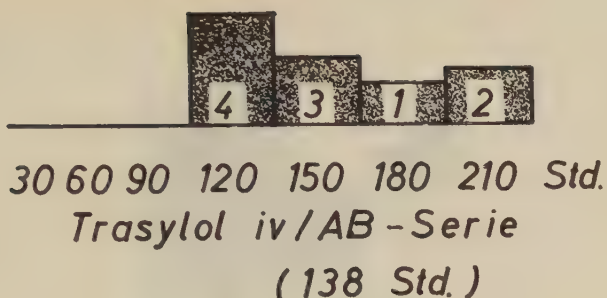


Abb. 13

Serie 7 : Trasyolol-iv/AB-Serie:

Bei der Trasyolol-iv/AB-Serie fällt auf, daß die ersten Tiere relativ spät, nämlich im Zeitraum von 90-119 Stunden ad exitum kamen.

Diese zeitliche Verschiebung der Überlebenszeit tritt nur in dieser Serie auf. Der Zeitraum von 90-119 Stunden umfaßt vier Tiere. Die nächste Klasse, 120-149 Stunden, zählt drei Tiere. Die beiden nächsten Klassen weisen eine Besetzung von einem bzw. von zwei Tieren auf. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 138 Stunden.

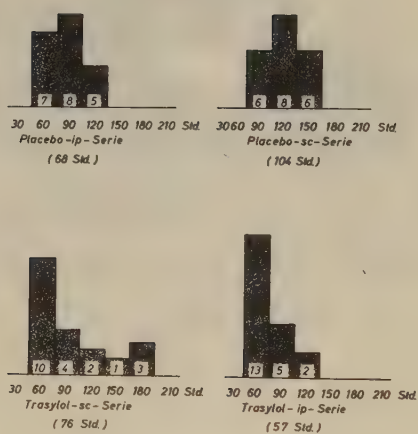


Abb. 14

Übersicht
der nicht statistisch ausgewerteten Serien

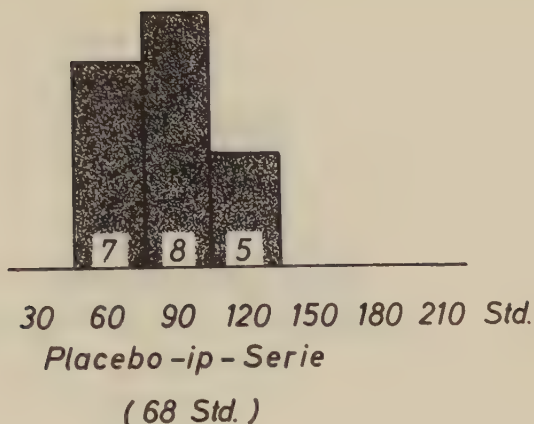


Abb. 15

Serie 8 : Placebo-ip-Serie:

Die Placebo-ip-Serie zeigt deutlich ein Frühereintreten des Exitus. Sieben Tiere überlebten bis zur 59. Stunde. Im Zeitraum von 60-80 Stunden verendeten acht Tiere. Von der 90. Stunde an lebten von 20 Tieren nur noch fünf Tiere. Der Mittelwert der Überlebensdauer beträgt 68 Stunden.

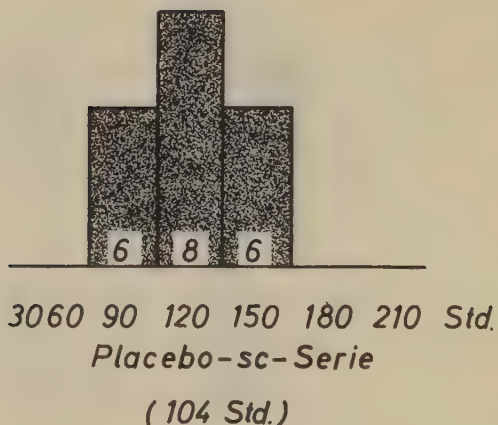


Abb. 16

Serie 9 : Placebo-sc-Serie:

Die Placebo-sc-Serie unterscheidet sich wenig von der Kontrollserie und erreicht im Ergebnis der mittleren Überlebensdauer fast das gleiche Resultat (104 Stunden).

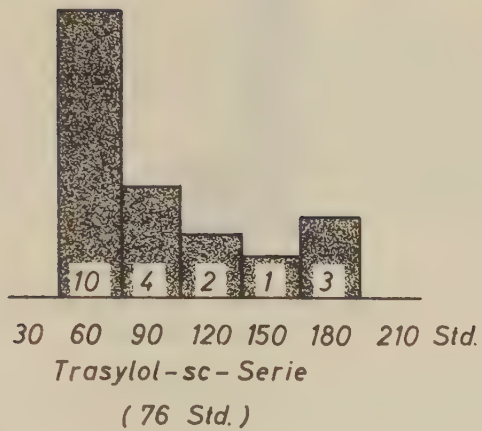


Abb. 17

Serie 10 : Trasylol-sc-Serie:

10 Tiere der Trasylol-sc-Serie überlebten nur 59 Stunden.

Deutlich ist das vorzeitige Auftreten des Exitus. Der Mittelwert der Überlebensdauer beträgt 76 Stunden.

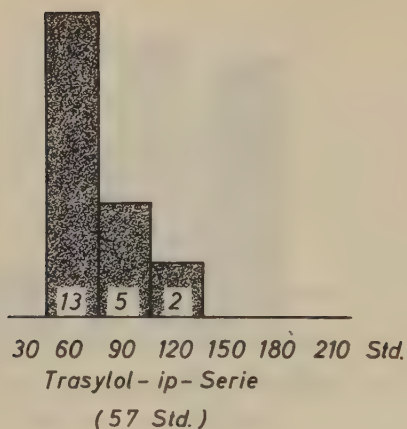


Abb. 18

Serie 11 : Trasylol-ip-Serie:

Die Trasylol-ip-Serie zeigt folgendes Ergebnis:

Nach 59 Stunden waren 13 Tiere tot. Im nächsten Zeitraum (60-89 Stunden) folgt eine Gruppe von fünf Tieren. Die restlichen zwei Tiere verendeten bis zur 119. Stunde. 57 Stunden beträgt die mittlere Überlebensdauer.

Sektionsbefunde

Die Sektion sämtlicher Tiere ergab in allen Fällen eine diffuse, eitrige Peritonitis. Das Peritoneum war diffus gerötet und wies Fibrinbeläge auf. Die beiden Darmstümpfe waren nekrotisch, die Bauchwand im Bereich der Fixationsstelle zeigte großflächige Nekrosen. Das oralwärts abgesetzte Dünndarmstück war bis zum Magen hin meteoristisch gebläht. Das distal abgesetzte Dünndarmstück und der Dickdarm zeigten sich bläulich-livide verfärbt durch gangränöse Wandveränderungen mit den Zeichen der Durchwanderungsperitonitis.

Verlaufsbefunde

Die unbehandelten Tiere kamen auffallenderweise im Durchschnitt nach 80 - 90 Stunden unter akuten Ateminsuffizienzen mit Kreislaufinsuffizienzzeichen zum Verenden, wogegen sich bei Trasylol-behandelten Tieren diese Zeichen der Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes langsamer anbahnten und auswirkten. Die relativ am längsten überlebenden Tiere kamen infolge der unvermeidbaren und zeitlich länger dauernden Ileuswirkung durch Erbrechen und Aspirationskomplikationen ad aexitum.

DISKUSSION

Die Peritonitis ist in ihrer Gesamtheit ein vielgestaltiges Krankheitsbild. Neben den klinisch auffälligsten Erscheinungen des Flüssigkeits-, Plasma- und Elektrolytverlustes treten die Folgen der septischen Intoxikation durch den Austritt der Darmbakterien und die Folgen der Autolyse des entzündlichen oder des in unserem Versuchsmodell durch die Inkarzeration abgestorbenen Darmgewebes in den Vordergrund. Die Endotoxine verursachen primär eine Schädigung des Vasomotorenzentrums. Es kommt zu einem raschen Blutdruckabfall. Der Organismus versucht diesen Abfall zu kompensieren. Dadurch tritt ein vorübergehender Blutdruckanstieg ein. Bei weiter bestehendem Krankheitsprozeß folgt ein erneuter starker Blutdruckabfall. Dieser führt infolge Mangel durchblutung zu einer Hypoxydase. Die Hypoxydase bewirkt in erster Linie eine Organschädigung und unter anderem eine

Schädigung des R E S (Retikulo-Endotheliales System). Dadurch wird nicht mehr genügend Endotoxin zerstört und verbleibt im Kreislauf (49).

Weiterhin kommt es durch die Hypoxydose zu einer weiteren allgemeinen Zellschädigung. Dadurch werden wiederum proteolytische Fermente freigesetzt, die inaktive Kininogene in gefäßaktive Formen überführen. Normalerweise steht dieses System, wie anfangs bereits dargelegt, mit aktivierenden und inaktivierenden Fermenten in einem geregelten Verhältnis. Beim Zusammenbruch der körpereigenen Abwehr werden nicht mehr genügend Kinine inaktiviert und können deshalb wirksam werden. Diese pathologisch - anatomischen und pathophysiologischen Vorgänge und ihre Auswirkungen sollten im geschilderten Experiment durch den Fermentinhibitor Trasylol beeinflusst und seine Wirkung an Hand der Überlebenszeit beurteilt werden.

In unserem Experiment wurde die klinisch häufigste auf dem Boden einer Perforation und bakteriellen Invasion entstehende Peritonitis erzeugt.

Ergebnisse

Beim Vergleich der Überlebenszeiten fällt auf, daß alle Tiere mit intra-peritonealer lokaler Applikation weniger lang überlebten. Da dieser Befund einheitlich bei allen Tieren mit intraperitonealer Verabfolgung festzustellen ist, darf angenommen werden, daß diese Applikationsform des Trasylols zu einer beschleunigten Resorption aus der Infektionsquelle führt. Es kommt damit zu einer verstärkten Intoxikation und zum beschleunigten Verenden der Tiere neben dem gleichzeitig ablaufenden Ileusgeschehen.

Die Trasylol-ip/AB-Serie zeigte beim Vergleich der mittleren Überlebenszeit mit den anderen Trasylol-AB-Serien ein schlechteres Ergebnis. Daß dieses nicht deutlicher zu Tage tritt, liegt wahrscheinlich an der gleichzeitigen und zusätzlichen Antibiotikawirkung. Bei der alleinigen Antibiotikabehandlung zeigt sich erwartungsgemäß ein therapeutischer Erfolg im Sinne einer längeren Überlebensdauer, der auf der länger dauernden bakteriostatischen Depotwirkung des Antibiotikums beruhen dürfte. Bei den Trasylol behandelten Tieren ohne gleichzeitige Antibiotikagabe zeigte die kombinierte Trasylol-sc-ip-Serie (200 000 KIE) bessere Überlebenszeiten, während man bei alleiniger subcutaner oder intraperitonealer Verabreichung (100000 KIE) sogar eine Verschlechterung erzielte.

Diese Erscheinung könnte im Hinblick auf die Applikationsform dosisabhängig sein. Die Trasytol-sc/AB-Serie, die Trasytol-ip/AB-Serie und die Trasytol-sc-ip/AB-Serie zeigen ebenfalls einen positiven Wirkungseffekt.

Die auffälligste Erscheinung bietet jedoch die Trasytol-iv/AB-Serie. Diese Serie, in der die Tiere die kleinste Trasytoldosis erhielten, wies die längste Überlebenszeit auf. Gegenüber allen anderen Serien fällt hier die zeitliche Verschiebung des Exitus bis zum Zeitraum von 120 - 149 Stunden auf. An diesem günstigen Effekt ist wahrscheinlich die rasche Erhöhung des Trasytolblutspiegels durch die intravenöse Applikation beteiligt. Während es bei der subcutanen Applikationsform nur zu einer langsamen Resorption und Erhöhung des Blutspiegelanstiegs kommt, wird das Trasytol außerordentlich rasch aus dem Blute eliminiert (29).

Bei gleicher schneller Elimination resultiert daraus ein therapeutisch zu niedriger Blutspiegel. Die Ergebnisse könnten unter diesem Aspekt eine Erklärung finden.

Bei der intravenösen Applikation konnte ein besserer Effekt trotz der erheblich niedrigeren Dosen als bei der subcutanen Applikation erzielt werden. Diese therapeutisch beste Gruppe verdient deshalb besondere Beachtung, da es sich um eine Verlängerung der Überlebenszeit innerhalb eines terminal ablaufenden Krankheitsprozesses handelt. Hier muß nochmals festgestellt werden, daß diese Tiere weniger durch Kreislaufkomplikationen als vielmehr durch Aspirationszwischenfälle plötzlich verendeten.

Im Hinblick auf eine klinische Verwertung unserer Befunde muß von der intraperitonealen Anwendung des Trasytols bei der von einigen Autoren **empfohlenen** intraperitonealen Spülbehandlung abgeraten werden (28).

Unabhängig davon muß diskutiert werden, ob es sich bei den negativen Ergebnissen in den anderen therapeutischen Untersuchungsgruppen um dosisabhängige durch Addition der Antibiotika- und Trasytolwirkungen bedingte Erscheinungen handelt. Ein nicht unwichtiger Faktor ist dabei die im Gefolge der Antibiotika-Therapie bzw. ihrer bactericiden Wirkung einsetzende zusätzliche Endotoxin-Freisetzung.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung des Fermentinhibitors Trasylol wurde an Hand einer experimentell bei der Ratte gesetzten Peritonitis untersucht. Die Untersuchungen gingen von der hypothetischen Fragestellung aus, ob die bei der Peritonitis ähnlich wie bei anderen schweren entzündlichen Prozessen (akute Pankreatis, Verbrennungskrankheit) frei werdenden proteolytischen Fermente und die damit gleichzeitig auftretende Aktivierung von kreislaufaktiven Substanzen durch Fermentinhibitoren beeinflußt werden könnte. Gleichzeitig wurde damit die Beeinflussung des septischen Intoxikationsprozesses untersucht.

Die Ergebnisse erlauben die Schlußfolgerung, daß die zusätzliche intravenöse Verabfolgung des Fermentinhibitors Trasylol eine günstige Beeinflussung durch Verlängerung der absoluten Überlebenszeit bewirkt. Der genaue Wirkungsmechanismus und die damit eng zusammenhängenden Fragen der Dosierung, sowohl des Fermentinhibitors als auch der Antibiotika, müssen durch serologische Untersuchungen an größeren Versuchstieren weiter abgeklärt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AXHAUSEN, W. Zur Behandlung der Perforationsperitonitis
Zbl. Chr., 1959, 84:399 - 404
2. BALCH, H. H. ; The influence of hypothermia on experitoneal
NOYES, H. E. ; peritonitis
BLALOCK, W. ;
THIBODEAU, B. S. ; Surg. St. Louis, 1953; 38: 1036 - 1042
HUGHES, C. W.
3. BARBER, M. ; Antibiotic and Chemotherapy
GARROD, L. P. Livingstone, LTD, Edinburgh-London, 1963
4. BARBIERI, E. A. ; Influence of parenteral aureomycin,
COTTRELI, Ch. D. jr. ; chloromycetin on the mortality of experimental
COLEY, E. B. ; peritonitis
BRODY, A. ;
NICHOLS, A. C. ; Surg. St. Louis, 1953, 33: 83 - 92
ELLIS, H. ;
ZINTEL, H. A.
5. BARETT, F. A. Intraperitoneal Neomycin in peritonitis
Ann. of Surg. 1962, 155: 998 - 1003
6. BERNASCHEK, W. Experim. und klinische Untersuchungen über
die intraperitoneale Verträglichkeit und Wirk-
samkeit von Tetracylin bei bakt. Peritonitis
Wien. med. Wschr. 1958; 108: 1075 - 1078
7. BEUCHELT, H. Trasylol, ein Proteinaseinhibitor in Experiment
und klin. Anwendung
Med. und Chem., 1963, 7: Sonderdruck
8. CERLETTI, A. ; Bradykinin
STÜRMER, E. ; Strukturaufklärung, Synthese, physiolog.,
KONZETT, H. pharmakolog. Grundlagen
Dtsch. med. Wschr. 1961, 86: 678 - 683

9. COHN, I. R. ;
COTLAR, A. M. Intraperitoneal Kanamycin
Ann. of. Surg. 1962, 155; 532 - 537
10. DOCUMENTA GEIGY Wissenschaftliche Tabellen
IR. Geigy, Basel, 1960
11. DRESCHER, Ch. Zur Abkühlungsbehandlung der allgemeinen
Peritonitis
Zbl. Chir., 1958, 83: 1032 - 1037
12. EISEMANN, B. ;
MALETTE, W. G. ;
WOTKINS, R. S. ;
TONG, I. L. ;
SUMMERS, W. B. Prolonged hypothermia in exp. pneumococcal
peritonitis
J. clinic. investig. 1956, 35: 940 - 946
13. FELIX, W. ;
PLAGEMANN, W. Über die gallige Peritonitis
Langenbeck'sche Arch. Klin. Chir. 1958,
289: 594 - 598
14. FINE, J. Vergleich verschiedener Formen des experi-
mentellen Schocks
Ciba-Symposion:
Schock, Pathogenese und Therapie
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg 1962
15. FORELL, M. M. ;
WERLE, E. ;
MEYER, A. Proteolyt. Freilegung blutdrucksenkender Stoffe
als Ursache des Kreislaufkollaps
Vortrag: VII. Intern. Kongreß f. Innere Medizin
München, 5. - 8.9.1962
16. FREY, E. K. Zur Therapie der Pankreatitis. Therapiewoche
1953/54
17. FRIEDEL, H. Zur Trasylolbehandlung der Peritonitis
Med. Klin. 1965, 34: 1369 - 1370

18. GERSMEYER, E. F. ;
CASTENHOLZ, A. ;
NICOLAY, M. Kreislaufuntersuchungen über Eledoisin mit
Therapieresultat
Klin. Wschr. 1965, 6: 309 - 317
19. GILBERT, R. P. Die Bedeutung von Endotoxin für die Aufrecht-
erhaltung des Schocks
(Ciba-Symposion): Schock, Pathogenese und
Therapie
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg 1962
20. GOULDEN, C. H. Methods of statistical Analysis
Wiley and Sons Inc., New York/London 1960
21. GRÖZINGER, K. H. ;
ARTZ, C. P. ;
HOLLIS, A. U. ;
WESSON, R. L. Evaluation of Trasylol in exp. acute
pancreatitis
Surg. 1964, 56: 400 - 403
22. GÜLZOW, M. Akute und chronische Peritonitis (Einschl.
DD. des akuten Abdomens)
Klinik der Gegenwart, 1959, 9: 239 - 272
23. HAMPERL, H. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der
pathologischen Anatomie
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg 1960
24. HARDY, W. Mechanismus of shock in peritonitis.
Effects on blood volume, heart actions and
peripheral vessels.
J. surg. Res., 1961, 1: 64 - 71
25. HECKER, W. Ch. ;
BERG, H. Zur komplexen Behandlung der diffusen
Perforationsperitonitis im Kindesalter
Chirurg., 1956, 3: 99 - 103
26. HELLNER, H. ;
NISSEN, R. ;
VOSSCHULTE, K. Lehrbuch der Chirurgie
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, 1962

27. JAWETZ, E. ;
MELNICK, J. L. ;
ADELBERG, E. A. Medizin. Mikrobiologie
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg 1963
28. JELINEK, R. Vortrag Chirurg. Kongreß 1965 München
Langenbeck's Arch. Klin. Chir. Kongreßbericht
1965
29. KALLER, H. Tierexp. Untersuchungen über die Wirkungs-
dauer und Elimination von Trasylol
Naunyn-Schmiedebergs Arch.
exp. Path. Pharmak. 1962, 246: 92-93
30. KERN, E. ;
KUHBIER, C. Entstehung, Klinik, Therapie und Prophylaxe
der peritonealen Adhäsionen
Ergebnis d. Chirurgie u. Orthopädie, 1964,
Sonderdruck aus B. XLVI
31. KOBOLD, E. E. Quantitation and identification of vasoactive
substances liberated during various types of
experimental and clinical intestinal ischaemia
Surg. Gyn. Obstet. 1963, 117: 315 - 318
32. KOBOLD, E. E. Chemical mediators released by Endotoxin
Surg. Gynec. Obstet. 1964, 118: 807 - 810
33. KOCHNEV, O. S. Some data on intestinal paresis in exp. peritonitis
Russia, Biull. eksp. Biol. Med., 1961,
57: 54 - 57
34. KOSLOWSKI, L. ;
WASCHKEIT, G. Behandlung von Verbrennungen mit einem
Ferment-Inaktivator
Klin. Wschr. 1960, 38: 1219 - 1220
35. KOSLOWSKI, L. Auto-Intoxikation und ihre Behandlung in der
Chirurgie
Dtsch. med. Wschr. 1961, 20: 992 - 998

36. KOSLOWSKI, L. ; Zur Behandlung schwerer Verbrennungen mit
BARCKOW, D. ; dem Fermentinhibitor Trasylol
WASCHKEIT, G. Chir. 1962, 33: 533 - 534
37. KOSLOWSKI, L. Die Verbrennungskrankheit
Dtsch. med. Wschr. 1963, 88: 233 - 239
38. KRAUSS, H. ; Neuere Erkenntnisse über die Stoffwechseler-
KOSLOWSKI, L. ; änderungen bei Verbrennungen und im Schock.
ZIMMERMANN, W. E. Langenbeck's Arch. Klin. Chir., 1963,
303: 23 - 40
39. KÜHLMAYER, R. Die Störungen des Säure-Basenhaushaltes und
der Elektrolytstruktur bei der Peritonitis
Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 1959,
292: 147 - 149
40. KUNZ, H. Intra und postoper. Zwischenfälle Band II.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1965
41. LANDY, M. ; Similarity of host responses elicited by
SHEAR, M. J. polysaccharides of animal plant origin and
by bacterial endotoxins
J. exp. Med. 1957, 106: 77 - 87
42. LILLEHEI, R. C. ; The intestinal factor in irreversible endotoxin
MAC LEAN, L. D. shock
Ann. of Surg. 1958, 148: 503 - 513
43. LILLEHEI, R. C. The intestinal factor in irreversible hemorrhagic
shock
Surg. St. Louis, 1957, 42: 1043 - 1054
44. LILLEHEI, R. C. ; The nature of experimental irreversible shock
LONGBEAM, J. K. ; with its clinical application
BLOCH, J. H. ; Intern. Anaesthesiol. clin., 1964, 2: 139 - 205
MANAX, W. G.

45. LORTHIOIR, J. Le rôle des inactivateurs des ferments protéolytiques dans la réanimation des brûlés.
Anesth. Analg. Réan. 1963, 20: 213 - 220
46. LÜDECKE, H. Entstehung von Bauchfellverwachsungen und ihre Behandlung
Med. Klin., 1961, 56: 520 - 525
47. MARGRAF, W. Die posttraumatische intravasale Proteolyse und ihre Behandlung
(Verhldg. d. Deutsch. Ges. für Unfallheilk.)
Hefte zur Unfallheilkunde, 1961, 66: 238 - 244
48. MARGRAF, W. Beobachtungen über Fibrinolyse in der Chirurgie, ihre Prophylaxe und gezielte Behandlung mit Inhibitoren
Bruns Beiträge zur Klin. Chir. 1962, 205: 121 - 137
49. MEYER, A. Metabol. Veränderungen beim Endotoxin-Schock unter besonderer Berücksichtigung der Plasmakinine
Habilitationsschr. Med. Fakultät der Ludw. Maximilian Univ. München, 1964
50. NAGEL, M.;
 KARL-SCHUCH, W. Klin. und tierexp. Untersuchungen zur Fermentinhibitor - Therapie bei der Peritonitis
(Im Druck)
51. NAGEL, M. Zur Beeinflussung der exp. Peritonitis durch Trasylol
Langenbeck's Arch. Klin. Chir.
Kongreßbericht 1965
52. NOCKEMANN, P. F. Klin. Erfahrungen mit einem konzentrierten Proteinase-Inhibitor
Brun's Beiträge zur Klin. Chir. 1964, 208: 321 - 335

53. PFANZAGL, J. Allg. Methodenlehre der Statistik
(Sammlung Götschen 747/747a)

W. de Gruyter & Co., Berlin, 1962
54. ROCHA e SILVA, M. ; Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle
BERALDO, W. T. ; stimulating factor released from prasmaglobulin
ROSENFELD, G. by snake venoms and by trypsin

Amer. J. Physiol. 1949, 156: 261 - 270
55. ROSENBERG, J. C. ; Studies on hemorrhagic and endotoxin shock
LILLEHEI, R. C. ; in relation to vasomotor changes on endogenous
LONGBEAM, J. K. circulating Epinephrine, Norepinephrine and
 Serotonine

Ann. of Surg. 1961, 154: 611 - 625
56. SALZMANN, K. P. ; Exp. Untersuchungen über die intraperit.
MANIATIS, N. Anwendung von Nebacitin-Puder-steril

Med. Welt 1964, 48: 2593 - 2596
57. SCHAUER, A. Histo- und Biochemie der akuten Entzündung

Münch. med. Wschr. 1964, 106: 799 - 803
58. SCHWAIGER, M. Peritoneum, Netz, Retroperitoneum

Klin. Chirurgie für die Praxis III, 1960,
1: 45 - 86
59. SPINK, W. W. Pathogenesis and management of shock due to
 infektion

Arch. int. med. 1960, 106: 433 - 442
60. STAUBER, R. Über besondere Verlaufsformen der akuten
 Pankreatitis

Chir., 1964, 3: 101 - 107
61. STICH, R. ; Lehrbuch der Chirurgie
BAUER, K. H. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen
 Heidelberg 1958

62. TAUBERT, E. Übersicht: Die Chirurgie der Peritonitis
Chir. Praxis, 1960, 1:17 - 26
63. THAL, A. P. ; The release of vasoactive substances in acute
 KOBOLD, E. E. ; pancreatitis
 HOLLENBERG, M. J. Amer. J. Surg. 1963, 105: 708 - 713
64. THOREN, L. Galleperitonitis, eine exp. Untersuchung am
 Kaninchen.
Acta chir. scand. 1958, 230:1 - 106
65. TRAUTSCHOLD, J. ; Übersichten; Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet
 RÜDEL, G. der Plasmakinine
Klin. Wschr. 1963, 7:297 - 311
66. WEBB, D. F. Starch powder granulomas in the peritoneal
 ROGAN, J. F. cavity
Arch. Surg. 1962, 84:282 - 285
67. WEGENER, G. Chirurg. Bemerkungen über die Peritonealhöhle
 Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 1876, 20
68. WERLE, E. Über eine neue blutdrucksenkende, Darm und
 ERDÖS, E. G. Uterus erregende Sustanz im menschlichen Urin
Naunyn-Schmiedebergs 1954, 223: 234 - 244
Arch. exp.Path. Pharm.
69. WERLE, E. Plasmakinine
Münch. med. Wschr. 1963, 50:2486 - 2493
70. WIEMERS, K. ; Die postoperativen Frühkomplikationen
 KERN, E. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1957
71. ZENKER, R. Akute und bedrohliche Krankheiten im Bereich
 der Bauchhöhle
Verhldg. d. Deutschen Ges. für innere Medizin
1954, 3 - 12

72. ZWEIFACH, B. W. ;
NAGLER, A. L. ;
THOMAS, L.

The role of epinephrine in the reactions
produced by the endotoxins of gram-negative
bacteria

J. exp. Med. 1956, 104: 881 - 896

Herrn Prof. Dr. K ü m m e r l e danke ich für die Überlassung dieses interessanten Themas.

Herrn Dr. Nagel bin ich für die Anleitung, seine kritischen Bemerkungen und Hinweise zum Aufbau dieser Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. Borneff, Herrn Prof. Dr. Klein und Herrn Privatdozent Dr. Jachertz schulde ich Dank für die speziellen Hinweise zu den bakteriologischen Problemen im Rahmen dieser Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bredt, der in freundlichem Entgegenkommen mir die Unterbringung und Versorgung der Tiere ermöglichte.

Herrn Prof. Dr. Koller und Herrn Dr. Horbach sei für ihren Rat bei der statistischen Auswertung gedankt.

Herrn R. Lips danke ich für seine hilfreiche Tätigkeit und vorbildliche Tierhaltung.

LEBENS LAUF

Am 12. Januar 1940 wurde ich, Wolfgang Karl-Schuch, als Sohn des Kaufmanns Hans Karl und seiner Ehefrau Lilli geb. Schuch, in Worms geboren.

Im Jahre 1942 wurde die Ehe meiner Eltern geschieden. Deshalb trage ich den Doppelnamen Wolfgang Karl-Schuch.

Meine Kindheit verbrachte ich während des Krieges in Worms und in Alsheim Kreis Worms.

Nach Kriegsende wurde ich eingeschult und besuchte von Herbst 1946 bis Ostern 1951 die Grundschule in Worms.

Ab 1951 war ich Schüler des Staatl. Altsprachl. Gymnasiums zu Worms, das ich Ostern 1960 nach bestandener Reifeprüfung verließ.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1960 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Im Frühjahr 1961 absolvierte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung mit der Gesamtnote 2.

Die ärztliche Vorprüfung legte ich im Frühjahr 1963 mit der Gesamtnote 2 ab.

Im Juni 1964 begann ich mit den Arbeiten für die vorliegende Dissertation.

Das Staatsexamen beabsichtige ich im Frühjahr 1966 zu beginnen.

